

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної практики - сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, доктора медичних наук, професора Ніколенко Євгенія Яковича на дисертаційну роботу Мисниченко Ольги Владиславівни на тему: «АНГІОПОЕТИН-2 ТА ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ В ДИНАМІЦІ ТЕРАПІЇ», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія.

**Актуальність теми дисертації.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) або есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найактуальніших медичних і соціальних проблем. Розповсюдженість ГХ сягає 30-50% серед населення розвинутих країн. ГХ приводить до розвитку важких ускладнень і обумовлює передчасну смертність населення. Дуже важливою медико-соціальною проблемою є також проблема ожиріння. Особливо небезпечна абдомінальна форма ожиріння - абдомінальне ожиріння (АО), яке реєструється у 40-59% осіб розвинутих країн. В більшості випадків (до 70-80%) ГХ перебігає на тлі АО, що супроводжується значним підвищенням частоти серцево-судинних і ниркових ускладнень у таких хворих.

В зв'язку з цим розробка найбільш ефективних схем лікування ГХ у хворих з АО є вкрай актуальною проблемою кардіології. Але для досягнення успіху в цій проблемі потрібні нові знання в галузі патогенезу і ГХ, і АО, на базі яких і буде можлива розробка більш ефективних підходів до лікування таких хворих.

За сучасними даними до одних з вагомих ланцюгів патогенезу ГХ і АО відносяться проангіогенні і проартеріогенні фактори, серед яких ключовими вважаються васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) і ангіопоетин-2 (Анг-

2). Ознаки активації продукції вказаних факторів знайдені і при ГХ, і при АО. Така активація ангіо-і артеріогенезу при ГХ і АО може спочатку розвиватись як компенсаторна у відповідь на рарифікацію судин та ішемію тканин, але швидко ініціювати процеси запалення, патологічну перебудову судин і приводити до прогресування серцево-судинних уражень. З урахуванням патогенетичної значимості активації ангіо-і артеріогенезу при ГХ і АО дуже перспективним вважається розробка методів адекватної корекції цих регуляторних систем.

Однак проблема розробки ефективних підходів до нормалізації стану продукції проангіогенних і проартеріогенних факторів у хворих на ГХ з АО, в тому числі і за допомогою сучасних медикаментозних препаратів, які застосовуються в лікуванні даних захворювань, залишається не вирішеною.

В зв'язку з цим вивчення змін рівнів Анг - 2 і ВЕФР в крові у хворих на ГХ в поєднанні з АО в динаміці сучасної комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії та підвищення з урахуванням отриманих результатів ефективності терапії даних хворих є актуальною науковою проблемою.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація Мисниченко О.В. виконана у межах науково - дослідної роботи відділу артеріальної гіпертонії ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України": "Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну" (№ держреєстрації 0111U001126). Автором проведений аналіз літератури, відбір хворих за темою роботи, комплексне обстеження хворих до початку лікування і в динаміці однорічного їх лікування.

#### **Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені достатнім обсягом клінічного матеріалу. Основні наукові положення дисертаційної роботи базуються : на результатах клінічного дослідження 117

хворих на ГХ 2-3 ступеня (83 чоловіки та 34 жінки у віці від 33 до 69 років), серед яких у 86 хворих ГХ перебігала на тлі АО і у 31 хворого ГХ не асоціювалась з АО, і 22 практично здорових осіб контрольної групи (13 чоловіків і 9 жінок) у віці від 18 до 52 років з нормальними показниками артеріального тиску і маси тіла; відповідних поставленим завданням сучасних і інформативних методах досліджень. Для аналізу отриманих результатів автором використані сучасні статистичні методи, які обумовлюють високу достовірність результатів. Усе це дозволяє вважати одержані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформовані у дисертаційній роботі, обґрунтованими і достовірними. Висновки та практичні рекомендації науково аргументовані, логічно пов'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає в тому, що автором вперше встановлена виражена активація продукції потужного проангіогенного та проартеріогенного фактора Анг-2 у хворих на ГХ з АО, яка відбувається на тлі значного зростання рівнів в крові іншого проангіогенного та проартеріогенного фактора - ВЕФР.

В дисертації виявлене достовірне підвищення рівнів в крові Анг-2 і ВЕФР у цього контингенту хворих в міру наростання категорії загального серцево-судинного ризику.

Вперше встановлено, що одними з потужних активаторів продукції Анг-2 у хворих на ГХ з АО є субклінічні початкові порушення вуглеводного обміну (ПВО) (гіперглікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози).

В роботі показана принципова можливість зниження продукції таких проангіогенних і проартеріогенних факторів, як ВЕФР і Анг-2 за допомогою тривалої (однорічної) комбінованої антигіпертензивної терапії блокатором рецепторів ангіотензину II та антагоністом кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії з додаванням в разі недостатньої ефективності високоселективного

бета-блокатора з вазодилатуючою дією та/або тiazидоподібного діуретика на тлі статинотерапії і рекомендацій щодо корекції способу життя.

Підтвердженням наукової новизни роботи є отриманий автором державний патент України на корисну модель № 101940 "Спосіб контролю ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням".

### **Практичне значення отриманих результатів.**

В роботі доведено прогностичну цінність визначення рівнів в крові потужних проангіогенних і проартеріогенних факторів - Анг-2 та ВЕФР у хворих на ГХ з АО, що дозволить значно підвищити інформативність оцінки категорії загального серцево-судинного ризику та прогнозу захворювання і буде сприяти підвищенню ефективності антигіпертензивної терапії.

Для підвищення ефективності лікування хворих на ГХ з АО продемонстрована доцільність використання запропонованої автором схеми комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії з поетапним включенням блокатора рецепторів ангіотензину II, антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії, високоселективного бета-блокатора з вазодилатуючою дією та тiazидоподібного діуретика.

Практично вагомим є розроблений автором спосіб підвищення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з АО, який включає оцінку рівня в крові Анг-2 додатково до загальноприйнятого обстеження і здійснення корекції терапії з урахуванням ступеня підвищення Анг-2.

Практичні рекомендації використовуються у роботі лікувально-профілактичних закладів Харкова, Запоріжжя, Кривого Рога, Полтави, Сум, Вінниці, Черкас та Чернівців.

### **Структура та зміст дисертації.**

Дисертація викладена на 178 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу

та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (228 джерел, з них 86 кирилицею та 142 латиницею), додатка А і додатка Б. Дисертацію ілюстровано 18 таблицями та 11 рисунками.

В анотації українською та англійською мовами висвітлена інформація про мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, основні результати роботи, висновки, практичні рекомендації, дані про апробацію дисертації та публікації.

У переліку умовних позначень містяться позначення, які використовуються в тексті дисертації.

У вступі чітко обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено предмет, об'єкт і мету, сформульовано мету, завдання дослідження, розкрито суть наукової новизни та практичного значення роботи, відображено особистий внесок здобувача, викладено дані щодо апробації роботи та висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях. Всі розділи вступу оформлені згідно існуючих вимог.

Розділ 1 (огляд літератури) містить 2 підрозділи і присвячений аналізу сучасних даних наукових досліджень з проблеми патогенезу і лікування ГХ у хворих з АО. Ретельно проаналізована роль порушень ангіо- і артеріогенезу в патогенезі ГХ і АО та обговорена значимість корекції вказаних порушень для підвищення ефективності лікування даних хворих. Закінчується розділ коротким резюме стосовно перспективності та необхідності проведення подібних досліджень.

У розділі 2 «Матеріали та методи досліджень» охарактеризовано дизайн дослідження, деталізовано критерії включення та виключення пацієнтів, детально викладені методи дослідження, які були використані в роботі. Обрані методи статистичної обробки відповідають завданням та дизайну дослідження.

У розділі 3 представлено результати власних досліджень дисертанта щодо вивчення змін рівнів Анг-2 та ВЕФР у хворих на ГХ без ожиріння. Наведені

отримані дані про достовірне підвищення рівнів в крові Анг-2 і ВЕФР у хворих на ГХ без ожиріння в порівнянні з практично здоровими особами. Показано, що підвищення рівнів в крові Анг-2 у хворих на ГХ без ожиріння асоціюється з важкістю ГХ, наявністю початкових ПВО, гіперурикемії (ГУЕ), дисліпідемії (ДЛП) та підвищенням рівню в крові високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ).

У розділі 4 відображено результати, що свідчать про важливі особливості змін рівнів в крові Анг-2 і ВЕФР у хворих на ГХ з АО. Автором виявлено, що для хворих на ГХ з АО притаманна висока частота метаболічних порушень, уражень органів-мішеней (зокрема, гіпертрофії лівого шлуночка) та виражене підвищення рівнів в крові Анг-2 в порівнянні з хворими на ГХ без ожиріння. Відмічено також достовірне зростання рівнів в крові ВЕФР у цих хворих в порівнянні з практично здоровими особами. Виявлено, що в найбільшій мірі підвищення рівнів в крові Анг-2 у цих хворих асоціюється з пульсовим артеріальним тиском, рівнем глюкози крові натще, систолічним артеріальним тиском і рівнем ВЕФР в крові.

Розділ 5 присвячений вивченню впливу 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на клінічні, гемодинамічні, метаболічні і структурно-функціональні показники у хворих на ГХ з АО. Показано, що за допомогою апробованої 12-ти тижневої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя у 80% даних хворих можливо досягти ефективного контролю ГХ, знизити частоту АО на 28%, достовірно знизити частоту ДЛП та загальмувати зростання частоти початкових ПВО, інсулінорезистентності (ІР) і ГУЕ, а також підвищення рівня вчСРБ в крові. Особливо перспективним є використання в схемі терапії небівололу, при додаванні якого спостерігався більш виражений позитивний вплив на показники вуглеводного обміну. В результаті 12-ти тижневого спостереження за хворими на ГХ з АО був знайдений пороговий

рівень в крові Анг-2, який може використовуватися в якості предиктора ефективності антигіпертензивної терапії у цього контингенту хворих.

У розділі 6 автором представлені дані, які свідчать про високу ефективність однорічної комбінованої антигіпертензивної терапії блокатором рецепторів ангіотензину II, антагоністом кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії з додаванням високобіоселективного бета-блокатора з вазодилатуючою дією та/або тiazидоподібного діуретика на тлі статинотерапії і рекомендацій щодо корекції способу життя: цільові рівні артеріального тиску були досягнуті у 84% хворих, цільові рівні в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності - у 66% хворих, частота АО знизилась на 29%, частота початкових ПВО, ГУЕ, ІР та уражень органів-мішеней не зросла. Принципово важливим було те, що апробована терапія сприяла достовірному зниженню рівнів в крові ВЕФР в цілому по групі хворих та зниженню рівнів Анг-2 в крові у тих хворих, у яких були досягнуті цільові рівні артеріального тиску.

В розділі "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" підсумовані основні результати, які були отримані в роботі та проведене їх узагальнення.

Результати дисертаційної роботи відображені у 6 висновках, які відповідають поставленій меті, завданням та змісту дисертації.

Сформульовані автором практичні рекомендації змістовні та детальні і можуть застосовуватися в клінічній практиці.

"Список використаних джерел" містить 228 джерел, з яких 86 кирилицею та 142 латиницею. Більшість використаних джерел опублікована в останні 10 років.

Додаток А містить список публікацій здобувача за темою дисертації.

Додаток Б містить відомості про апробацію результатів дисертації.

Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками.

Дисертація викладена літературною українською мовою.

За своєю структурою, змістом, характером викладення і оформленням дисертаційна робота відповідає існуючим вимогам.

**Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті.**

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 27 наукових праць, з них 6 статей (5 статей опубліковані у фахових наукових виданнях, які рекомендовані МОН України (1 стаття опублікована одноосібно) та 1 стаття опублікована в іноземному фаховому журналі); 1 деклараційний патент України на корисну модель; 20 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій та конгресів.

Публікації повністю розкривають основний зміст дисертації. Результати, які викладені в опублікованих працях, ідентичні наведеним у дисертації. Автореферат за змістом та структурою повністю відповідає дисертації. Зауважень до оформлення автореферату немає.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.**

За результатами рецензування дисертаційної роботи Мисниченко О.В. слід відзначити її важливість та своєчасність для кардіологічної науки.

Під час аналізу роботи принципових зауважень не виникло. Однак треба відмітити, що розділи 5 і 6 містять декілька великих таблиць, які можна було б розділити. Вказане зауваження носить рекомендаційний характер, не впливає на загальну позитивну оцінку та не знижує якість дисертаційної роботи.

В плані обговорення здобувачу пропонуються наступні запитання:

1. Чому в якості одного з головних досліджуваних показників Ви вибрали ангіопоетин-2 ?

2. Як довго потрібно проводити антигіпертензивну і гіполіпідемічну терапію у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, щоб суттєво позитивно вплинути на проангіогенні і проартеріогенні фактори?

**Висновок.** Дисертація Мисниченко Ольги Владиславівни «Ангіопоетин-2 та васкулоендотеліальний фактор росту у хворих на гіпертонічну хворобу в



поєднанні з абдомінальним ожирінням в динаміці терапії», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія є самостійним і завершеним науковим дослідженням, яке виконане на високому науково-методичному рівні і вирішує актуальне завдання сучасної кардіології, а саме – підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням на підставі визначення патогенетичної ролі ключових активаторів ангиогенезу і артеріогенезу ангиопоетину-2 та васкулоендотеліального фактору росту.

За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, об'ємом досліджень, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів та практичним значенням дисертаційна робота Мисниченко Ольги Владиславівни відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року щодо кандидатських дисертації, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія.

**Офіційний опонент,**

**завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини**

**Харківського національного університета імені В.Н. Каразіна,**

**доктор медичних наук,**

**професор**

**Є.Я.Ніколенко**



*14.06.2018 р.*  
 Підпис професора Є.Я. Ніколенко  
 завірено.

*Інспектор Сашинська Т.Ф. СФ*

*Відрук надійшов до  
 ради 14.06.18*